

- endothelial cells // Free Radic. Biol. Med. –1996.– Vol. 20, № 5. – P. 629-637.
14. Patel R.P., McAndrews J., Sellak H e.a. Biological aspects of reactive nitrogen species // Biochim. Biophys. Acta.-1999.-Vol. 1411, № 2.-P. 323-333.
15. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // Free Radic. Biol. Med.- 2001. – Vol. 30, № 11. – P. 1191-1212.

**ХРОНИЧЕСКАЯ БЛОКАДА ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ ИЗОФОРМЫ  
СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА ВОССТАНАВЛИВАЕТ  
РЕАКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНЫХ И СИСТЕМНЫХ СОСУДОВ У  
КРЫС С МОНОКРОТАЛИНОВОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Бонарцев А.П., Славуцкая А.Т., Дьяконов К.Б., Постников А.Б.,  
Медведева Н.А.**

*Московский Государственный Университет им. М.В.Ломоносова*

The pulmonary hypertension is characterized by dysfunction of endothelium and smooth muscular vessels . To study iNOS role in the pulmonary hypertension the special inhibitor iNOS- aminoguanidine (AG) is used. Alkaloid monocrotaline (60 mg/kg) have been injected to Wistar rats (180-200gr). NO production has been analyzed according to the circadian urinary nitrate/nitritis excretion (NOx).

NO production is elevated on the 7<sup>th</sup> day after injection – the elevated NOx excretion (312 nmol/d in MCT –K gr and 273 nmol/d in MCT –AG gr ) in comparison with the initial level (17 and 13nmol/d, respectively ) has manifested.

NOx excretion has increased on the 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days after MCT injection (763 and 168 nmol/d in MCT – Kgr, respectively, in comparison with the initial level).

Chronic AG injection leads to iNOS blockade - the level of NOx excretion manifested on the 14<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days after injection, there was no any difference from the initial one. In 4 weeks after in MCT injection pulmonary hypertension has developed in rats.

Chronic injection of AG leads to the partly rehabilitation of systole pressure in the right ventricle in MCT – AG p/gr (47± 7 mm Hg in comparison

with p/gr MCT –K,  $P<0.05$ ; but it elevated in comparison with  $26\pm2\%$  in p/gr K-AG,  $P<0.05$ ).

Chronic AG injection leads to the partly rehabilitation of right ventricle in MCT –AG p/gr ( $47\pm7$  mm Hg). In perfusion of pulmonary artery  $5\cdot10^{-8}$  M by AC solution PP falling has been reduced noteworthy in p/gr MCT –K ( $21\pm5\%$  in comparison with  $-74\pm30\%$  in p/gr K-K,  $P<0.05$ ). In perfusion of systemic artery  $5\cdot10^{-7}$  M by AX solution PP falling has been reduced noteworthy in p/gr MCT –K ( $-9\pm3\%$  in comparison with  $-23\pm2\%$  in p/gr K-K,  $P<0.05$ ). Chronic AG injection leads to the rehabilitation of vasodilation reaction of pulmonary artery on  $5\cdot10^{-8}$  M AC and systemic artery on  $5\cdot10^{-7}$  M AC ( $-69\pm15\%$  and  $54\pm10\%$ , respectively, the values of which differs noteworthy from the values p/gr MCT –K ( $P<0.05$ ). Our data manifests that iNOS chronic inhibition leads to the reduction of NO production during pulmonary hypertension development. The reduction of damage influence of elevated NO production on the vascular tissue leads to the rehabilitation of endothelium – dependent dilation of pulmonary vessels.

Легочная гипертензия (ЛГ) характеризуется нарушением функций эндотелия и гладкой мускулатуры легочных сосудов. Показано также, что при ЛГ происходит нарушение функционирования не только малого, но и большого круга кровообращения. В частности, при этой патологии происходит уменьшение реакций эндотелий-зависимого расслабления сосудов (ЭЗР). Один из механизмов ЭЗР осуществляется через активацию растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) синтезируемым в эндотелии оксидом азота (NO). Однако при различных сердечно-сосудистых заболеваниях активируется индуцибельная NO-синтаза (iNOS), которая может продуцировать свободнорадикальные цитотоксичные молекулы. Для изучения роли iNOS в развитии ЛГ нами был использован избирательный ингибитор iNOS, аминоксантидин (АГ).

### *Методика*

Для создания физиологической модели ЛГ крысам линии Вистар весом 180-200 г. вводили алкалоид монокроталин (МКТ) (Sigma, USA) подкожно, в дозе 60 мг/кг. Контрольным животным вводили физ. раствор в том же объеме. Через 7 дней каждую группу разделяли на 2 подгруппы (п/гр): 1-ым давали АГ (15 мг/кг/сут) в питьевой воде (п/гр К-АГ и МКТ-АГ), животные 2-ых подгрупп получали питьевую воду (п/гр К-К и МКТ-К). Продукцию NO оценивали по суммарному суточному выделению нитритов и нитратов (NOx) с мочой на следующих временных отметках: до инъекции МКТ, через 6, 14 и 28 дней после инъекции МКТ. Сбор суточной мочи крыс производили с помощью метаболических камер. Концентрацию нитритов в моче измеряли фотометрически, используя

реактив Грейсса; восстановление нитратов в нитриты производили, используя хлорид ванадия. Через 4 недели после инъекции животных брали в эксперимент. Развитие патологии отслеживали по систолическому давлению в правом желудочке сердца (СПЖД). Для этого наркотизированным животным (этаминал-натрий, 40 мг/кг, в/б) имплантировали катетер в правый желудочек сердца, регистрацию СПЖД производили в течение 20 мин после 20 мин адаптации. Затем животных декапитировали. У декапитированных животных выделяли внутрилегочную артерию 2-ого порядка, системную артерию 2-ого порядка (ветвь бедренной артерии) и сердце. Артерии перфузировали физиологическим раствором Кребса-Хенслайта (ф.р.),  $5 \cdot 10^{-6}$  М раствором серотонина в ф.р. для создания сократительного тонуса сосуда и растворами ацетилхолина (АХ) в ф.р. в концентрациях от  $1 \cdot 10^{-8}$  до  $1 \cdot 10^{-6}$  М для оценки ЭЗР сосудов. О реакции сосуда судили по изменению перфузионного давления (ПД).

### *Результаты*

Продукция NO у крыс повышалась уже на 6-ой день после инъекции МКТ, о чем свидетельствует повышенное выведение NOx [312 нмоль/сутки в МКТ-К гр. и 273 нмоль/сутки в МКТ-АГ гр.], по сравнению с изначальным уровнем выведения NOx [17 и 13 нмоль/сутки, соответственно] [ $p < 0.05$ ]. Выведение NOx было увеличено на 14 и 28 день после инъекции МКТ [763 и 168 нмоль/сутки в МКТ-К гр., соответственно, по сравнению с начальным уровнем,  $p < 0.05$ ]. Хроническое введение АГ приводило к блокаде iNOS, о чем свидетельствует уровень выведения NOx на 14 и 28 день после инъекции МКТ [3 и 34 нмоль/сутки в МКТ-АГ гр., соответственно], который достоверно не отличался от начального уровня. Через 4 недели после инъекции МКТ у крыс развивалась ЛГ, о чем свидетельствует увеличенное СПЖД в п/гр МКТ-К [ $76 \pm 11$  мм.рт.ст. по сравнению с  $26 \pm 2$  % в п/гр К-К,  $p < 0.05$ ]. Хроническое введение АГ приводило к частичному восстановлению СПЖД в МКТ-АГ п/гр [ $47 \pm 7$  мм.рт.ст. по сравнению с п/гр МКТ-К,  $p < 0.05$ ; но повышено, по сравнению с  $26 \pm 2$  в п/гр К-АГ,  $p < 0.05$ ]. При перфузии легочной артерии  $5 \cdot 10^{-8}$  М раствором АХ падение ПД было достоверно уменьшено в п/гр МКТ-К [ $-21 \pm 5$  %, по сравнению с  $-74 \pm 30$  % в п/гр К-К,  $p < 0.05$ ]. При перфузии системной артерии  $5 \cdot 10^{-7}$  М раствором АХ падение ПД было также достоверно уменьшено в п/гр МКТ-К [ $-9 \pm 3$  %, по сравнению с  $-23 \pm 2$  % в п/гр К-К,  $p < 0.05$ ]. Хроническое введение АГ привело к восстановлению реакций вазодилатации легочной артерии на  $5 \cdot 10^{-8}$  М АХ и системной артерии на  $5 \cdot 10^{-7}$  М АХ [ $-69 \pm 15$  % и  $-54 \pm 10$ %, соответственно], значения которых достоверно отличались от значений п/гр МКТ-К [ $p < 0.05$ ], а в последнем случае даже превышали контрольные значения [ $p < 0.05$ ]. Таким

образом, наши данные свидетельствуют о том, что хроническое ингибирование iNOS приводит к снижению продукции больших количеств NO в ходе развития ЛГ. Снижение повреждающего воздействия повышенной продукции NO на сосудистые ткани в свою очередь привело к восстановлению нарушенного при монокроталиновой ЛГ эндотелий-зависимого расслабления легочных сосудов.

## **ВКЛАД СУПЕРОКСИД-АНИОНА В РЕГУЛЯЦИЮ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ**

**Дорошенко А.С.**

***Витебский государственный медицинский университет,  
центральная научно-исследовательская лаборатория, Витебск***

The aim of investigation - to find out a role of superoxidanion and nitric oxide in regulation of tone of coronary vessels in normal state, and after 0,5 and 6 hours immobilization stress. Experiments have been conducted on female Vistar's rats. Stress was caused by means of 0,5 and 6 hours immobilization of rats in supine position without head fixation. A coronary blood flow and contractile myocardial function were studied on Langendorf's hearts, perfused in constant pressure and contracting in spontaneous rhythm. 4,5-dihydroxy-1,3-benzenedisulfonic acid (tirone), 10 mM/l or methyl ether N-w-nitro-L-arginine 60  $\mu$ M/l, Sigma USA was added to the perfusion solution. Results show that binding of superoxidanion and tirone in the control have expressed vasodilatatory action only in conditions of intact systems of nitric oxide synthesis. At short-term immobilization stress role NO in regulation contractive activity of smooth muscles and a myocardium is reduced, and the role of superoxidanion in mechanisms of such regulation essentially grows. At long stress superoxidanion plays a double role during regulation of a tone of vessels on the one hand, due to high reactionary ability it is the damaging agent, and with another, cooperating with NO corrects his influence on a tone of vessels, thus participating during endocellular signaling.

Важнейшей причиной нарушения тонуса артериальных сосудов при стрессе является активация эндотелиоцитов. Это приводит к гиперпродукции NO и активных форм кислорода, в частности супероксид-аниона, запускающего целый каскад окислительных реакций [1; 2; 5].